
RYZYKOWNY STAN PSYCHICZNY

CZY MOŻNA ZAPOBIEGAĆ SCHIZOFRENII?



Pod redakcją Jolanty Rabe-Jabłońskiej
i Magdaleny Kotlickiej-Antczak

RYZYKOWNY STAN PSYCHICZNY

CZY MOŻNA ZAPOBIEGAĆ SCHIZOFRENII?

Pod redakcją
Jolanty Rabe-Jabłońskiej
i Magdaleny Kotlickiej-Antczak

Ryzykowny stan psychiczny. Czy można zapobiegać schizofrenii?

Pod redakcją Jolanty Rabe-Jabłońskiej i Magdaleny Kotlickiej-Antczak

© Copyright by Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2012

termedia

Wszystkie prawa zastrzeżone

Żaden z fragmentów tej książki nie może być publikowany w jakiegokolwiek formie bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Dotyczy to także fotokopii i mikrofilmów oraz rozpowszechniania za pośrednictwem nośników elektronicznych.

Termedia Wydawnictwa Medyczne
ul. Kleeberga 2
61-615 Poznań
tel./faks +48 61 822 77 81
e-mail: termedia@termedia.pl
<http://www.termedia.pl>

Termedia Wydawnictwa Medyczne
Poznań 2012
Wydanie I

projekt okładki: Olga Reszelska
skład i łamanie: studio graficzne TERMEDIA

eISBN: 978-83-7988-149-9

Wydawca dołożył wszelkich starań, aby cytowane w książce nazwy leków, ich dawki oraz inne informacje były prawidłowe. Wydawca ani autor nie ponoszą odpowiedzialności za konsekwencje wykorzystania informacji zawartych w niniejszej publikacji. Każdy produkt, o którym mowa w książce, powinien być stosowany zgodnie z odpowiednimi informacjami podanymi przez producenta. Ostateczną odpowiedzialność ponosi lekarz prowadzący.

Zespół autorów

dr n. med. **Marta Gawłowska**

Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej,
Centralny Szpital Kliniczny, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

dr n. med. **Magdalena Kotlicka-Antczak**

I Katedra Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

dr n. hum. **Agnieszka Pawelczyk**

I Katedra Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

dr n. med. **Tomasz Pawelczyk**

I Katedra Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

prof. dr hab. n. med. **Jolanta Rabe-Jabłońska**

I Katedra Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

dr n. med. **Dominik Strzelecki**

I Katedra Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Spis treści

Wstęp	7
ROZDZIAŁ I	
Teoria neurorozwojowa	9
<i>Marta Gawłowska</i>	
ROZDZIAŁ II	
Od „prodromu” do „stanu ryzyka rozwoju psychozy”	19
<i>Jolanta Rabe-Jabłońska</i>	
ROZDZIAŁ III	
Kryteria diagnostyczne ryzykownego stanu psychicznego, czyli jak rozpoznać prodrom	35
<i>Magdalena Kotlicka-Antczak</i>	
ROZDZIAŁ IV	
Diagnozowanie ryzykownego stanu psychicznego – dziesięć kroków	41
<i>Magdalena Kotlicka-Antczak, Agnieszka Pawelczyk</i>	
ROZDZIAŁ V	
Stan ryzyka rozwoju psychozy – opisy przypadków	53
<i>Magdalena Kotlicka-Antczak</i>	
ROZDZIAŁ VI	
Czynniki ryzyka przejścia w psychozę	59
<i>Jolanta Rabe-Jabłońska</i>	
ROZDZIAŁ VII	
Endofenotypy w schizofrenii	73
<i>Jolanta Rabe-Jabłońska</i>	

ROZDZIAŁ VIII

Przejęcie w psychozę – opisy przypadków

83

Jolanta Rabe-Jabłońska

ROZDZIAŁ IX

**Stan ryzyka rozwoju psychozy – możliwości terapeutyczne
i przegląd badań**

93

Agnieszka Pawełczyk, Tomasz Pawełczyk

ROZDZIAŁ X

**Rola układu glutaminianergicznego w schizofrenii.
Możliwe opcje terapeutyczne**

103

Dominik Strzelecki

ROZDZIAŁ XI

Wytyczne postępowania

113

Agnieszka Pawełczyk, Tomasz Pawełczyk

Szanowni Czytelnicy,

oddajemy do Państwa rąk książkę poświęconą zagadnieniu możliwości profilaktyki niektórych zaburzeń psychicznych, w tym schizofrenii. W ciągu ostatnich kilkunastu lat nastąpił znaczący rozwój badań i wiedzy na ten temat. Nasz zespół interesuje się objawami i zaburzeniami funkcjonowania, które wiążą się z dużym ryzykiem rozwoju zaburzeń psychicznych, przede wszystkim psychotycznych, określanych w literaturze jako ryzykowny stan psychiczny. Od kilku lat badamy niektóre jego aspekty i zbieramy doświadczenie w postępowaniu z osobami w tym stanie. Wydaje nam się bardzo ważne, aby wiedza na temat ryzykownego stanu psychicznego, sposobów jego rozpoznawania i zalecanych interwencji terapeutycznych dotarła do szerokiego grona psychiatrów, psychologów, lekarzy innych specjalności, a także rodziców nastolatków. Rozpoznanie wspomnianego stanu i wdrożenie odpowiednich działań stwarza szansę na opóźnienie lub nawet zapobieżenie jego przejściu w poważniejsze zaburzenia psychiczne, np. w psychozę. W książce, którą Państwu proponujemy, przedstawiono podstawowe informacje, zogniskowane przede wszystkim wokół aspektów praktycznych. Mamy nadzieję, że spełni ona Państwa oczekiwania, być może zachęci do dalszej lektury i okaże się przydatna w codziennej praktyce.

Jolanta Rabe-Jabłońska, Magdalena Kotlicka-Antczak

Teoria neurorozwojowa

Marta Gawłowska

Założenia

Koncepcja schizofrenii jako choroby o podłożu neurorozwojowym pojawiła się już w opracowaniach Kraepelina i Bleulera. W swoich pracach opisywali oni dyskretne przejawy zaburzeń psychicznych u osobników, u których w przyszłości rozwinął się obraz psychozy schizofrenicznej.

W pierwotnej postaci model patogenezy neurorozwojowej schizofrenii zakładał istnienie wczesnych, statycznych nieprawidłowości w rozwoju struktury mózgu, predysponujących do wystąpienia choroby. Twórcy tego modelu zakładali, że nieprawidłowości są ograniczone do wczesnego okresu neurorozwoju i nie mają charakteru zmian ciągłych. Twórcy alternatywnej hipotezy przyjęli, że objawy schizofrenii są efektem zaburzonych procesów dojrzewania ośrodkowego układu nerwowego (OUN), zachodzących w kolejnych dekadach życia.

Hipoteza Weinbergera zawierała możliwie najpełniejsze wyjaśnienie patomechanizmu choroby, łączące obecność uszkodzeń tkanki mózgowej z wczesnego okresu życia z zaburzonymi procesami dojrzewania OUN, które zachodzą w późniejszych etapach rozwoju osobniczego. Hipoteza Weinbergera opiera się na fakcie, że uszkodzenia tkanki mózgowej mogą pozostawać klinicznie nieme tak długo, jak długo nie zostają zaangażowane w funkcje wykonawcze OUN. Powyższe tezy stały się podstawą do sformułowania współczesnej wersji hipotezy neurorozwojowej, według której proces chorobowy ma charakter progresywny, a efekty zaburzeń powstałych w okresie pre- lub perinatalnym ujawniają się w trakcie stopniowego kształ-

towania się ostatecznej dojrzałości mózgu. Uważa się, że obecność tych nieprawidłowości nie jest bezwzględnie przyczyną schizofrenii, ale tworzy podłoże dla późniejszego wystąpienia pełnego obrazu choroby. Zakłada się, że muszą istnieć również dodatkowe czynniki endo- lub egzogenne zaburzające rozwój OUN, które powodują ujawnienie się istniejącego stanu predyspozycji i przekształcenie podatności w chorobę.

W założenia hipotezy neurorozwojowej można wpisać wyniki większości obecnie dostępnych badań nad neuropatogenezą i neuropatologią schizofrenii, co czyni ją najpełniejszym i najbardziej prawdopodobnym wyjaśnieniem mechanizmów tej choroby.

Dowody kliniczne

Badania epidemiologiczne

Wiele uwagi poświęcono czynnikom oddziałującym na dojrzewające struktury mózgowia w okresie prenatalnym. Do najczęściej przytaczanych faktów należą m.in.:

- zwiększenie liczby zachorowań na schizofrenię wśród potomstwa matek narażonych w okresie ciąży na znaczne niedobory pokarmowe;
- większe wskaźniki zachorowań na schizofrenię w grupie osób urodzonych w miesiącach zimowych i wczesną wiosną – tłumaczone działaniem czynników środowiskowych, takich jak infekcje, niedobory żywieniowe, temperatura otoczenia w trakcie porodu;
- zwiększona zachorowalność na schizofrenię w grupie osób, u których matek w trakcie ciąży rozpoznano infekcję wirusową. Taką zależność potwierdzono głównie w odniesieniu do wirusów grypy i różyczki. Próby interpretacji tego zjawiska obejmują: zaburzenia funkcji enzymów odpowiedzialnych za regulację migracji neuronów w trakcie neuroembriogenezy, indukcję procesu autoimmunologicznego skierowanego przeciwko tkancom rozwijającego się mózgu, udział niespecyficznych czynników, takich jak gorączka, anoksja, oraz czynników związanych z leczeniem infekcji.

Wśród osób z rozpoznaniem psychozy schizofrenicznej stwierdza się niemal dwukrotnie zwiększoną częstość występowania tzw. komplikacji położniczych. Powikłania okresu okołoporodowego wiąże się głównie z występowaniem postaci choroby o wczesnym początku (*early onset schizophrenia* – EOS). Niektóre komplikacje położnicze angażują mechanizmy, które w bezpośredni sposób mogą stanowić tło rozwoju schizofrenii. Krwawienie

w trakcie ciąży, stan przedzucawkowy czy nieprawidłowości przebiegu porodu mogą powodować przewlekły stan hipoksji lub ostrą asfiksję. Cannon i wsp. wykazali, że niedokrwienie OUN może być odpowiedzialne za utratę neuronów w regionach skroniowych mózgu, których udział w patogenezie schizofrenii jest udowodniony. Zjawisko pruningu (eliminacja, „czyszczenie” połączeń synaptycznych) synaptycznego zachodzące w kolejnych latach życia osobniczego może prowadzić do pogłębienia deficytów zmniejszonej rezerwy neuronalnej i powoduje wystąpienie objawów psychozy.

Nieprawidłowości lub opóźnienia kolejnych etapów rozwojowych oraz objawy psychopatologiczne obserwowane w okresie prepsychotycznym potwierdzają ciągłość zaburzeń procesu dojrzewania OUN. Wśród pacjentów, u których w wieku dojrzewania lub wczesnej młodości zdiagnozowano schizofrenię, znacznie częściej w porównaniu z grupą kontrolną stwierdzano poniższe nieprawidłowości:

- Występowanie tzw. małych anomalii fizycznych (*minor physical anomalies* – MPAs), czyli dyskretnych nieprawidłowości w zakresie cech fenotypowych (takich jak: nisko osadzone uszy, bruzdowany język, wysoko wysklepione podniebienie, zakrzywione palce, przylegające płatki uszne, dermatoglify) uznawanych za konsekwencję zaburzonego rozwoju prenatalnego ektodermy. Ponieważ OUN również rozwija się z ektodermy, uważa się, że MPAs są powiązane z zaburzonym rozwojem mózgowia. Wysoki wskaźnik MPAs wydaje się zwiększać prawdopodobieństwo rozwinięcia się psychozy u badanych pacjentów. Green i wsp. potwierdzili większą częstość występowania MPAs głównie w grupie pacjentów z rozpoznaniem EOS.
- Nieprawidłowości w zakresie rozwoju psychomotorycznego. Dzieci z grupy ryzyka rozwoju psychozy wykazują ogólnie mniejszą sprawność w porównaniu ze zdrowymi rówieśnikami. Częściej mają także zaburzenia ruchowe, głównie w postaci ruchów choreoatetotycznych oraz posturalnych kończyn górnych. U osób chorych na schizofrenię w dzieciństwie występują także opóźnienia w rozwoju ruchowym (najwyraźniej widoczne poniżej 2. roku życia) oraz umiejętności słownych. Wyniki badań retrospektywnych potwierdzają, że ciężkość zaburzeń jest tym większa, im w młodszym wieku wystąpiły pierwsze objawy choroby.
- Zaburzenia rozwoju funkcji poznawczych. Utrzymujące się niskie wyniki w testach oceniających funkcje intelektualne przeprowadzonych we wczesnym dzieciństwie oraz osłabienie funkcji intelektualnych stwierdzone

między 4. a 7. rokiem życia są specyficzne dla grupy zaburzeń schizofrenicznych. Szczególnie redukcja wartości IQ we wczesnym dzieciństwie wiąże się z 10-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia psychozy w wieku 23 lat, co potwierdza ciągłość i postępujący charakter procesu chorobowego.

- Zaburzenia funkcjonowania społecznego oraz objawy psychopatologiczne. W badaniu Done'a i wsp. u dzieci, które w późniejszym okresie zachorowały na schizofrenię, stwierdzano gorsze przystosowanie społeczne, wyrażane odmiennie w zależności od płci – chłopcy byli częściej nadmiernie aktywni ruchowo, a dziewczęta bardziej wycofane. W dużym prospektywnym badaniu Kim-Cohena i wsp. u ponad połowy pacjentów, u których stwierdzono schizofrenię w wieku 26 lat, rozpoznawano inne zaburzenia psychiczne już w wieku 15 lat (m.in. zaburzenia lękowe, depresyjne, hiperaktywne z deficytem uwagi).

Badania histopatologiczne

Wyniki większości badań neuropatologicznych wykluczyły, aby gliozą była zjawiskiem charakterystycznym dla schizofrenii. Odpowiedź gliotyczna może zachodzić w macicy (*in utero*) po 20. tygodniu ciąży (grec. *hebdomen* – hbd), dlatego jej brak jest interpretowany jako argument za bardzo wczesnym – neurorozwojowym – początkiem rozwoju choroby, co równocześnie pośrednio wyklucza tło infekcyjne, niedokrwienne, autoimmunologiczne lub neurodegeneracyjne.

W dotychczasowych badaniach najwięcej uwagi poświęcono nieprawidłowościom opisywanym w rejonach płatów czołowych i skroniowych. Wyniki badań potwierdziły m.in. zaburzoną cytoarchitekturę neuronów w obrębie płatów czołowych (zwłaszcza kory wężowej), zaburzoną migrację neuronów podkorowych w obrębie istoty białej tych okolic, zmniejszenie liczby neuronów interstycjalnych, zmniejszoną wielkość oraz zwiększoną gęstość ułożenia neuronów w obrębie grzbietowo-bocznych obszarów kory przedczołowej (*dorsolateral prefrontal cortex* – DLPFC). W okolicach skroniowych opisywano zarówno zmiany ilościowe, obejmujące zmniejszenie objętości tego obszaru, związane z redukcją liczby, gęstości i wielkości komórek, jak i jakościowe – o charakterze nieznacznej dezorganizacji neuronów oraz ich ekotopowej ekspresji.

Dla obrazu neuropatologicznego schizofrenii charakterystyczne jest także zmniejszenie średniej wielkości neuronów piramidowych w regionie hipokampa i DLPFC.

W nowszych badaniach coraz więcej uwagi poświęca się elementom struktur OUN zaangażowanym w procesy mielinizacji i łączności synaptycznej. Wykazano m.in. zmniejszoną ekspresję wybranych markerów synaptycznych (np. SNAP-25, kompleksyny II) czy markerów plastyczności synaptycznej w obrębie struktur hipokampa, sugerujące zaburzenia tzw. remodelingu (przebudowa struktur i ich czynności) w przebiegu schizofrenii. Potwierdzono także zmniejszenie liczby zakończeń synaptycznych w obrębie DLPFC, czemu towarzyszy zmniejszenie gęstości zakończeń dendrytycznych w obrębie III warstwy neuronów piramidalnych. Powyższe obserwacje skłaniają część badaczy do postrzegania schizofrenii głównie jako „choroby synaps” i założenia, że zaburzenia przekazywania synaptycznego w okresie dzieciństwa i dorastania skutkują nieprawidłowym formowaniem lub trzebieżą synaps, co prowadzi do klinicznej manifestacji choroby.

W badaniach neuropatologicznych coraz częściej kładzie się nacisk na strukturę i funkcje synaps, biorąc pod uwagę fakt, że niemal wszystkie z opisywanych obecnie genów kandydujących są zaangażowane w procesy przekazywania sygnałów w komórce.

Badania genetyczne

Ryzyko rozwoju schizofrenii wiąże się bezpośrednio ze stopniem pokrewieństwa w stosunku do osoby chorującej. Badania oceniają stopień zgodności monozygotycznej występowania choroby na 41–65%, dizygotycznej na 0–28%, a ogólny wskaźnik dziedziczności choroby na 80–85%. Ponad 60% osób ze schizofrenią nie ma jednak wśród krewnych zarówno pierwszego, jak i drugiego stopnia osób chorych, co potwierdza fakt, że same warunkowania genetyczne nie są wystarczające do rozwoju choroby. Za nie mniej istotny uważa się udział czynników środowiskowych działających na długo przed kliniczną manifestacją choroby – w okresie pre- lub perinatalnym. Opóźnienie pomiędzy działaniem czynników egzogennych a początkiem choroby stanowi jeden z najważniejszych argumentów przemawiających za słusnością teorii neurorozwojowej.

Dotychczasowe badania dowiodły, że rozwój schizofrenii najlepiej tłumaczy model poligeniczny, w którym poszczególne geny – działając addytywnie lub synergistycznie – prowadzą do stanu predyspozycji do rozwoju objawów choroby. Wykazano, że geny wykazujące w schizofrenii najbardziej zaburzony wzorzec ekspresji w obrębie regionów korowych kodują głównie produkty białkowe zaangażowane w procesy związane z determinowaniem funk-

cji oligodendrocytów i struktury osłonek mielinowych. Uważa się, że większość z wytypowanych genów kandydujących może pośrednio wpływać na przebieg dojrzewania OUN, m.in. poprzez wpływ na różnicowanie komórek gleju, kształtowanie struktury mieliny czy regulację funkcji cząsteczek adhezyjnych odpowiedzialnych za oddziaływania międzykomórkowe.

Inny możliwy mechanizm determinowania fenotypu schizofrenii obejmuje wpływ na liczne elementy złożonych procesów przekazywania sygnałów w komórce. Wiele genów o potwierdzonej roli w patogenezie schizofrenii może wpływać na funkcje receptorowe, przewodnictwo sygnału, regulację procesów synaptogenezy i plastyczności neuronalnej.

Udowodniono, że niektóre z najczęściej opisywanych genów kandydujących mogą wpływać także na inne procesy o możliwym znaczeniu w patogenezie schizofrenii, m.in. przekąźnictwo monoaminergiczne (COMT), procesy mielinizacji i wzrostu aksonów (NRG1), dystrybucję receptorów i ekspresję cząsteczek sygnałowych na powierzchni neuronów (DTNBP). Wykazano pośredni wpływ na procesy migracji neuronów i wzrostu neurytów poprzez wpływ na funkcje centrosomów i mikrotubul (DISC1).

Badania neuroobrazowe

Najczęściej wykazywanymi odrębnościami budowy mózgowia wśród osób chorujących na schizofrenię są zwiększenie objętości komór bocznych oraz niewielkiego stopnia zmniejszenie objętości całkowitej mózgowia (około 2–3%), szczególnie silnie wyrażone u pacjentów z rozpoznaniem EOS. Współistniejące zwiększenie objętości komory trzeciej sugeruje obecność zaburzeń w budowie sąsiadujących włókien korowo-wzgorzowo-mózdkowych, uznawanych za znaczące w patogenezie schizofrenii.

W badaniach poszczególnych regionów mózgowia wykazano m.in. znaczące ubytki objętości obszarów hipokampa, wzgórza i płatów czołowych. W płatach skroniowych stwierdzono postępujący ubytek objętości całkowitej oraz zmniejszenie wymiarów struktur przylegających do ich części przyśrodkowych – jądra migdałowego, hipokampa, zakrętu przyhipokampowego, zakrętu skroniowego tylnego górnego – obszarów o potwierdzonym udziale w patogenezie schizofrenii. Z powodu zwiększenia wymiarów prawego *planum temporale* płata skroniowego u chorych na schizofrenię dochodzi do redukcji występującej w prawidłowych warunkach lewostronnej asymetrii mózgowia.

Progresywny charakter zmian w istocie szarej znalazł potwierdzenie w badaniach prospektywnych. W badaniach u pacjentów z pierwszym epizodem choroby wykazano m.in. postępujący wzrost objętości komór bocznych oraz stopniowe zmniejszanie się objętości płatów czołowych w trakcie kilkuletniej obserwacji. W trwającym 5 lat badaniu Thompsona i wsp. stwierdzono postępującą utratę neuronów istoty szarej kolejno w regionie ciemieniowym, skroniowym, przedczołowym i czołowym oraz towarzyszący ubytek objętości hipokampa i wzrost objętości komór bocznych. Fakty te były interpretowane jako „wylbrzymienie” eliminacji synaptycznej, która w określonym etapie życia jest fizjologicznym procesem rozwojowym kory mózgowej.

Nieprawidłowości dojrzewania OUN w schizofrenii znalazły odbicie także w badaniach dotyczących stosunku substancji szarej do białej. U osób zdrowych powyższy wskaźnik zmniejsza się z wiekiem, co jest przejawem dojrzewania struktur istoty białej. Brak zmian tego stosunku sugeruje zaburzenia procesów mielinizacji w schizofrenii.

Dla schizofrenii charakterystyczne jest także częstsze występowanie drobnych anomalii rozwojowych w obrębie OUN. Najczęściej opisywaną zmianą, zwłaszcza w grupie osób z EOS, jest jama przegrody przeczystej.

Dowodów na nieprawidłowości procesów neurorozwojowych w schizofrenii dostarczyły także wyniki badań oceniających istotę białą OUN. Dzięki zastosowaniu technik umożliwiających uwidocznienie poszczególnych pęczków włókien nerwowych wykazano obecność pierwotnie istniejących zaburzeń strukturalnych w obrębie większości głównych szlaków neuronalnych OUN oraz połączeń międzypółkulowych. W badaniach wolumetrycznych metodą rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging* – MRI) stwierdzono zaburzenia tej struktury m.in. w okolicach płata czołowego i skroniowego, drogach łączących oba płaty: pęczku haczykowatym, pęczku kątowym, torebce wewnętrznej i zakręcie obręczy, a także w połączeniach międzypółkulowych – ciele modzelowatym i spoidle przednim. Wykazano również korelacje pomiędzy redukcją objętości istoty białej a zmniejszeniem objętości kompleksu ciało migdałowate–hipokamp, sugerujące nieprawidłowości połączeń limbiczno-korowych. Uważa się, że powyższe zmiany mogą odpowiadać za podatność na rozwój choroby oraz za występujące objawy psychiatryczne.

Piśmiennictwo

1. Akbarian S, Bunney WE Jr, Potkin SG, Wigal SB i wsp. Altered distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase cells in frontal lobe of schizophrenics implies disturbances of cortical development. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 169-177.
2. Akbarian S, Kim JJ, Potkin SG, Hetrick WP i wsp. Maldistribution of interstitial neurons in prefrontal white matter of the brains of schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 425-436.
3. Altshuler LL, Conrad A, Kovelman JA, Scheibel A. Hippocampal pyramidal cell orientation in schizophrenia. A controlled neurohistologic study of the Yakovlev collection. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 1094-1098.
4. Arnold SE, Hyman BT, Van Hoesen GW, Damasio AR. Some cytoarchitectural abnormalities of the entorhinal cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 625-632.
5. Bartzokis G, Nuechterlein KH, Lu PH, Gitlin M i wsp. Dysregulated brain development in adult men with schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 412-421.
6. Breier A, Buchanan RW, Elkashef A, Munson RC i wsp. Brain morphology and schizophrenia. A magnetic resonance imaging study of limbic, prefrontal cortex, and caudate structures. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 921-926.
7. Brown AS, Cohen P, Greenwald S, Susser E. Nonaffective psychosis after prenatal exposure to rubella. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 438-443.
8. Cannon M, Caspi A, Moffitt TE, Harrington H i wsp. Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 449-456.
9. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1080-1092.
10. Cardno AG, Gottesman II. Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *Am J Med Genet* 2000; 97: 12-17.
11. Copolov D, Velakoulis D, McGorry P, Carina Mallard i wsp. Neurobiological findings in early phase schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev* 2000; 31: 157-165.
12. DeLisi LE, Sakuma M, Tew W, Kushner M i wsp. Schizophrenia as a chronic active brain process: a study of progressive brain structural change subsequent to the onset of schizophrenia. *Psychiatry Res* 1997; 74: 129-140.
13. Done DJ, Crow TJ, Johnstone EC, Sacker A. Childhood antecedents of schizophrenia and affective illness: social adjustment at ages 7 and 11. *BMJ* 1994; 309: 699-703.
14. Eastwood SL, Harrison PJ. Hippocampal and cortical growth-associated protein-43 messenger RNA in schizophrenia. *Neuroscience* 1998; 86: 437-448.
15. Falkai P, Bogerts B. Cell loss in the hippocampus of schizophrenics. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1986; 236: 154-161.
16. Falls DL. Neuregulins: functions, forms, and signaling strategies. *Exp Cell Res* 2003; 284: 14-30.
17. Feinberg I. Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J Psychiatr Res* 1982; 17: 319-334.

18. Garey LJ, Ong WY, Patel TS, Kanani M i wsp. Reduced dendritic spine density on cerebral cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 446-453.
19. Geddes JR, Lawrie SM. Obstetric complications and schizophrenia: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1995; 167: 786-793.
20. Gilmore JH, van Tol J, Kliewer MA, Silva SG i wsp. Mild ventriculomegaly detected in utero with ultrasound: clinical associations and implications for schizophrenia. *Schizophr Res* 1998; 33: 133-140.
21. Glantz LA, Lewis DA. Reduction of synaptophysin immunoreactivity in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. Regional and diagnostic specificity. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 943-952.
22. Gottesman II, Shields J. A polygenic theory of schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1967; 58: 199-205.
23. Green MF, Satz P, Gaier DJ, Ganzell S, Kharabi F. Minor physical anomalies in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1989; 15: 91-99.
24. Gur RE, Cowell P, Turetsky BI, Gallacher F i wsp. A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia. Relationship of neuroanatomical changes to clinical and neurobehavioral measures. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 145-152.
25. Harrison PJ, Owen MJ. Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications. *Lancet* 2003; 361: 417-419.
26. Hollis C. Child and adolescent (juvenile onset) schizophrenia. A case control study of pre-morbid developmental impairments. *Br J Psychiatry* 1995; 166: 489-495.
27. Huttunen MO, Machon RA, Mednick SA. Prenatal factors in the pathogenesis of schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl* 1994; 23: 15-19.
28. Jeste DV, Lohr JB. Hippocampal pathologic findings in schizophrenia. A morphometric study. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 1019-1024.
29. Katsel P, Davis KL, Haroutunian V. Variations in myelin and oligodendrocyte-related gene expression across multiple brain regions in schizophrenia: a gene ontology study. *Schizophr Res* 2005; 79: 157-173.
30. Kim-Cohen J, Caspi A, Moffitt TE, Harrington H i wsp. Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorder: developmental follow-back of a prospective-longitudinal cohort. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 709-717.
31. Kremen WS, Buka SL, Seidman LJ, Goldstein JM i wsp. IQ decline during childhood and adult psychotic symptoms in a community sample: a 19-year longitudinal study. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 672-677.
32. McGrath JJ, Pemberton MR, Welham JL, Murray RM. Schizophrenia and the influenza epidemics of 1954, 1957 and 1959: a southern hemisphere study. *Schizophr Res* 1994; 14: 1-8.
33. Nopoulos PC, Giedd JN, Andreasen NC, Rapoport JL. Frequency and severity of enlarged cavum septi pellucidi in childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1074-1079.
34. Ozeki Y, Tomoda T, Kleiderlein J, Kamiya A i wsp. Disrupted-in-Schizophrenia-1 (DISC-1): mutant truncation prevents binding to NudE-like (NUDEL) and inhibits neurite outgrowth. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 289-294.

35. Poulton R, Caspi A, Moffitt TE, Cannon M i wsp. Children's self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder: a 15-year longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 1053-1058.
36. Rajkowska G, Selemon LD, Goldman-Rakic PS. Neuronal and glial somal size in the prefrontal cortex: a postmortem morphometric study of schizophrenia and Huntington disease. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 215-224.
37. Roberts GW, Colter N, Lofthouse R, Johnstone EC, Crow TJ. Is there gliosis in schizophrenia? Investigation of the temporal lobe. *Biol Psychiatry* 1987; 22: 1459-1468.
38. Schiffrman J, Ekstrom M, LaBrie J, Schulsinger F i wsp. Minor physical anomalies and schizophrenia spectrum disorders: a prospective investigation. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 238-243.
39. Selemon LD, Rajkowska G, Goldman-Rakic PS. Elevated neuronal density in prefrontal area 46 in brains from schizophrenic patients: application of a three-dimensional, stereologic counting method. *J Comp Neurol* 1998; 392: 402-412.
40. Shapleske J, Rossell SL, Woodruff PW, David AS. The planum temporale: a systematic, quantitative review of its structural, functional and clinical significance. *Brain Res Brain Res Rev* 1999; 29: 26-49.
41. Shenton ME, Kikinis R, Jolesz FA, Pollak SD i wsp. Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study. *N Engl J Med* 1992; 327: 604-612.
42. Sporn A, Greenstein D, Gogtay N, Sailer F i wsp. Childhood-onset schizophrenia: smooth pursuit eye-tracking dysfunction in family members. *Schizophr Res* 2005; 73: 243-252.
43. Suddath RL, Casanova MF, Goldberg TE, Daniel DG i wsp. Temporal lobe pathology in schizophrenia: a quantitative magnetic resonance imaging study. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 464-472.
44. Susser ES, Lin SP. Schizophrenia after prenatal exposure to the Dutch Hunger Winter of 1944-1945. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 983-988.
45. Thompson PM, Vidal C, Giedd JN, Gochman P i wsp. Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 11650-11655.
46. Torrey EF, Miller J, Rawlings R, Yolken RH. Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature. *Schizophr Res* 1997; 28: 1-38.
47. Verdoux H, Geddes JR, Takei N, Lawrie SM i wsp. Obstetric complications and age at onset in schizophrenia: an international collaborative meta-analysis of individual patient data. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1220-1227.
48. Walker EF, Savoie T, Davis D. Neuromotor precursors of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1994; 20: 441-451.
49. Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 660-669.
50. Williams NM, O'Donovan MC, Owen MJ. Is the dysbindin gene (DTNBP1) a susceptibility gene for schizophrenia? *Schizophr Bull* 2005; 31: 800-805.
51. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS i wsp. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 16-25.
52. Zaidel DW, Esiri MM, Harrison PJ. Size, shape, and orientation of neurons in the left and right hippocampus: investigation of normal asymmetries and alterations in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 812-818.



prof. dr hab. med. Jolanta Rabe-Jabłońska

Psychiatra, psychiatra dzieci i młodzieży, kierownik I Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oraz Kliniki Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych, konsultant wojewódzki ds. psychiatrii. Jest członkiem Polskiej Akademii Nauk, redaktorem naczelnym *Psychiatrii i Psychologii Klinicznej*, członkiem rad naukowych wielu naukowych czasopism psychiatrycznych. Ukończyła kurs terapii systemowej rodzin oraz elektroencefalografii. Zajmuje się szczególnie leczeniem osób

z grupy ryzyka rozwoju psychozy, chorujących na schizofrenię, znajdujących się w okresie prodromalnym choroby afektywnej dwubiegunowej, chorych z dysmorfofobią, zaburzeniem obsesyjno-kompulsyjnym oraz zaburzeniami jedzenia. W czasie wolnym od pracy chętnie słucha muzyki i czyta literaturę Ameryki Łacińskiej, lubi tradycyjny jazz oraz podróże.



dr n. med. Magdalena Kotlicka-Antczak

Od 2003 roku psychiatra ze specjalizacją w zakresie psychiatrii dzieci i młodzieży, od 1994 roku pracownik naukowo-dydaktyczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, adiunkt w Klinice Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych, kierownik Pracowni Diagnostowania i Terapii Wczesnych Psychoz. W 1998 roku obroniła z wyróżnieniem pracę doktorską dotyczącą rozwoju dziecięcego osób, które w młodości zachorowały na schizofrenię. Jest członkiem Międzynarodowego Stowarzyszenia Wczesnej

Psychozy. Uczestniczy regularnie w cyklicznych konferencjach Stowarzyszenia oraz w innych zjazdach i kongresach psychiatrycznych. Odyła dwuletnie szkolenie w zakresie terapii rodzin. Na co dzień zajmuje się pracą dydaktyczną oraz leczeniem pacjentów w Przyklinicznej Poradni Leczniczo-Konsultacyjnej. Każdą wolną chwilę najchętniej spędziaby z książką, w takich momentach słucha także muzyki, zwłaszcza barokowej, uprawia ogródek i bawi się z dziećmi – mniej chętnie odrabia z nimi lekcje.

